

- channelgene *SCN5A* and its gene product NaV1.5: role in physiology and pathophysiology [J]. *Gene*, 2015, 573(2): 177-187.
- [2] 王秋菊, 沈亦平, 邹玲仟, 等. 遗传变异分类标准与指南[J]. 中国科学: 生命科学, 2017, 47(6): 668-688.
- [3] ZAKLYAZMINSKAYA E, DZEMESHKEVICH S. The role of mutations in the *SCN5A* gene in cardiomyopathies [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(7 Pt B): 1799-1805.
- [4] WILDE A A M, AMIN A S. Clinical spectrum of *SCN5A* mutations: long QT syndrome, Brugada syndrome, and cardiomyopathy [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(5): 569-579.
- [5] 马芳芳, 李敏, 郑明奇, 等. *SCN5A* 基因突变与心律失常的研究进展[J]. 中华全科医学, 2019, 17(11): 1902-1906, 1978.
- [6] BRUGADA J, CAMPUZANO O, ARBELO E, et al. Present status of brugada syndrome: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 2(9): 1046-1059.
- [7] 胡大一, 郭继鸿, 刘文玲, 等. 遗传性原发性心律失常综合征诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(1): 5-21.
- [8] PRIORI S G, BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, MAZZANTIA, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(41): 2793-2867.
- [9] BOZIC B, UZELAC T V, KEZIC A, et al. The role of quinidine in the pharmacological therapy of ventricular arrhythmias quinidine [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2018, 18(6): 468-475.
- [10] CROSSON J E, NIES M. Brugada syndrome in children [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2015, 13(2): 173-181.
- [11] 刘慧慧, 单其俊. *SCN5A* 基因突变致相关遗传性心脏病[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2019, 33(4): 348-352.
- [12] KAMAKURA T, WADA M, ISHIBASHI K, et al. Feasibility evaluation of long-term use of beta-blockers and calcium antagonists in patients with Brugada syndrome [J]. *Europace*, 2018, 20(F11): f72-f76.
- [13] 王爱芬. β -受体阻滞剂治疗 3 型长 QT 间期综合征的新观点 [J]. 临床荟萃, 2015, 30(1): 113-116.
- [14] CALVILLO L, SPAZZOLINI C, VULLO E, et al. Propranolol prevents life-threatening arrhythmias in LQT3 transgenic mice: implications for the clinical management of LQT3 patients [J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(1): 126-132.
- [15] 张庆, 李刚, 吴林. 原发性长 QT 综合征 3 型药物治疗的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(5): 411-414.
- [16] PETERS S, KUMAR S, ELLIOTT P, et al. Arrhythmic genotypes in familial dilated cardiomyopathy: implications for genetic testing and clinical management [J]. *Heart Lung Circ*, 2019, 28(1): 31-38.
- (编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2021-11-21 修回日期:2022-02-15)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.07.014

• 综述 •

儿童 EB 病毒 T/NK 细胞淋巴组织增殖性疾病诊治进展

杨梅 综述, 于洁 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿童学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)06-0051-04

Progress of Diagnosis and Treatment of Epstein-Barr Virus T/NK Cell Lymphoproliferative Diseases in Children

Yang Mei, Yu Jie (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Center of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China*)

EB 病毒 (EBV) T/NK 细胞淋巴组织增殖性疾病 (Epstein-Barr virus positive T/NK cell lymphoproliferative diseases, EBV+T/NK-LPDs) 是一组 T 细胞和 (或) NK 细胞感染 EBV 后克隆性增殖、浸润组织器官的异质性疾病。在儿童及青少年中, EBV+T/NK-LPDs 与恶性肿瘤相关的疾病主要包括 T/NK 细胞型慢性活动性 EBV 感染 (chronic active EBV infection, CAEBV) 和儿童系统性 EBV 阳性 T 细胞淋巴瘤 (systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood, STLC)。2016 年世界卫生组织 (WHO) 淋巴肿

瘤分类修订版将 STLC 和 HV-LPD 纳入成熟 T/NK 淋巴瘤一类^[1]。儿童 EBV+T/NK-LPDs 发病罕见, 在亚洲人和中南美洲及墨西哥的土著居民中发病率较高^[2-4], 临床病程从急性暴发性到慢性迁延性, 预后差异大。其中 CAEBV 临床表现广泛, 从皮肤型 CAEBV 如种痘水疱病样淋巴组织增生性疾病 (hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder, HV-LPD) 和重症蚊虫叮咬过敏反应 (severe mosquito bite allergy, sMBA) 到以发热、肝脾淋巴结肿大等为表现的系统性 CAEBV。目前该类疾病发病机制尚不明确,

作者简介: 杨梅 (1996.12-), 女, 硕士, 主要从事儿童血液肿瘤疾病研究, E-mail: 1641005166@qq.com。

地区和人种分布的模式提示 EBV 感染与免疫应答相关的遗传易感性可能和此病发生有关。EBV+T/NK-LPDs 发病不可逆,具有向噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)、淋巴瘤/白血病进展的风险而危及生命,采用联合化疗、细胞疗法以及靶向药物治疗旨在控制病情活动、延缓疾病进展,但疗效欠佳,异基因造血干细胞移植仍然是目前唯一有效的治疗策略^[5-7]。近年来对 EBV+T/NK-LPDs 报道逐年增加,本文主要综述其临床病理特征、药物治疗研究进展。

1 慢性活动性 EBV 感染

1.1 系统性慢性活动性 EBV 感染

在东亚国家,CAEBV 主要为 T 细胞型或 NK 细胞型^[2],诊断标准为持续性或间歇性传染性单核细胞增多症样症状(如发热、淋巴结肿大、肝脾肿大等)超过 3 个月,伴或不伴皮疹;EBV-DNA 水平增高,受累组织 EB 病毒编码的小 RNA(EBER)阳性;需除外潜在免疫缺陷疾病和肿瘤^[8]。临床可发生冠状动脉瘤、肝功能衰竭、间质性肺炎、中枢神经系统受累、胃肠穿孔和心肌炎等严重并发症,约 16% 的患者后期会进展成淋巴瘤或白血病^[2]。受累组织病理表现为淋巴细胞浸润,部分可表现为反应性增殖^[2]。报道病例多为 EBV 感染 CD4⁺T 细胞亚型,预后较差^[2-3]。目前认为发病年龄 > 8 岁,血小板减少,EBV 核抗原(EBNA)抗体滴度高和存在 HLH 等与预后不良相关^[2,9]。

CAEBV 同时具系统性炎症表现和肿瘤性特征,一旦发展至 HLH、淋巴瘤,病死率高,因此,CAEBV 的治疗原则是控制系统性炎症,阻断疾病进展。但目前尚未建立能够根除 EBV 感染的 T 细胞或 NK 细胞的化疗方案。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前唯一有效的治愈 CAEBV 方法,减低剂量预处理(reduced-intensity conditioning, RIC)移植方案优于骨髓预处理(myeloablative conditioning, MAC)^[5-7],降低了移植相关的死亡。Sawada A 等^[7]对 79 例接受移植的 CAEBV 患者研究发现,移植前无疾病活动组和疾病活动组间 3 年总生存期(OS)分别是 87.3%±4.2%和 16.7%±10.8%,表明移植前控制疾病活动对生存率至关重要;日本学者建议对于 CAEBV 患者应尽早开始和完成 3-step 治疗方案:第一步化疗(环孢素、激素、依托泊苷),第二步为联合化疗(包括改良 CHOP 和 ESCAP 方案),第三步是 RIC allo-HSCT^[10]。2020 年日本学者 Yonese I 等^[11]将疾病活动性完全消失定义为完全缓解(CR),通过对 100 例化疗控制的 CAEBV 患者疾病活动缓解率分析,发现 Cooling 组(环孢素+激素+依托泊苷)CR 率为 17%,CHOP 组(环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+甲泼尼龙)CR 率为 13%,未观察到病毒学的完全缓解,表明化疗尚不足以控制疾病活动性。SMILE 化疗(甲氨蝶呤、地塞米松、依托泊苷、L-门冬酰胺酶)可能对少数 CAEBV 患者有效,有报道对 3 例 CAEBV 患者采用该方案,1 例患者病情缓解^[7]。EBV 特异性细胞毒性 T 细胞疗法可通过唤醒患者 EBV 特异性细胞免疫,缓解部分 CAEBV 患者的病情^[12]。在靶向治疗方面, JAK2 抑制剂(如芦可替尼)被证实有一定疗效^[13]。此外,更昔洛韦联合组蛋白乙酰化酶抑制剂或硼替佐米可以暂时降低 T 细胞型 CAEBV 的全身反应^[5],但其疗效仍需更

大样本支持。

1.2 HV-LPD

HV-LPD 临床表现分为经典型(cHV)和系统型/重型(sHV)两型,前者是一种自限性疾病,在阳光暴晒的部位出现以水疱、溃疡和疤痕为特征的皮疹,常在成年时自愈;而后者往往表现出更广泛的皮肤损害和全身表现,如发热、肝脾淋巴结肿大、EBV 血清学异常和外周 NK 淋巴细胞增多^[4]。HV-LPD 病理学特征是不典型的致密淋巴细胞浸润,伴血管中心性浸润和网状表皮变性,浸润的淋巴细胞 EBER 均为阳性、比例不一、没有明显异型性^[14];cHV 为 CD4⁺或 CD8⁺T 细胞浸润,而 sHV 为 CD8⁺T 细胞表型且多数是 $\alpha\beta$ T 细胞^[4]。有研究发现 cHV、 $\gamma\delta$ T 细胞为主的 sHV 预后好, $\alpha\beta$ T 细胞为主的 sHV 预后差;发病年龄 > 9 岁、活化标志物 BZLF1 mRNA 表达与预后不良相关^[15]。2008 年第 4 版 WHO 淋巴瘤分类将 sHV 命名为种痘水疱病样淋巴瘤^[16]。2013 年 Quintanilla-Martinez L 等^[17]随访了墨西哥 20 例平均年龄为 8 岁的种痘水疱病样淋巴瘤 1~13 年,发现多数患者可经保守治疗控制临床症状,所以认为该病是一种慢性淋巴增殖性疾病。基于其疾病谱系广泛,故 2016 年 WHO 淋巴瘤分类修订版将其修改为种痘水疱病样淋巴瘤组织增殖性疾病(HV-LPD)^[1]。

Cohen J I 等^[18]分析 16 例 HV-LPD 发现,与非白人患者相比,白人患者因具有懒惰的临床行为和对减少阳光暴露的良好反应故疾病预后相对较好。sHV 在墨西哥和西班牙人群占主导地位,血液中 EBV-DNA 含量较高,通常是 T 细胞单克隆,并有发展为 T/NK 细胞淋巴瘤和 HLH 的风险^[4,18-20]。国内 Liu Y 等^[14]报道了 41 例 HV-LPD,多数 HV-LPD 患者临床表现为惰性;Ren F 等^[21]报道了 7 例 HV-LPD,其中 4 例因疾病进展死亡。不同地区及人种 HV-LPD 预后差异大,还没有标准治疗方法,已证实保守治疗有一定疗效^[14],如干扰素 α 、沙利度胺、类固醇激素、环孢素等可缓解症状,部分使用丙种球蛋白治疗也可获得缓解^[22]。部分轻度病例经避光治疗后可有效缓解;多数病例则会复发,最终部分病例发展为系统性 CAEBV 或淋巴瘤。但对于进展期的患者保守治疗效果欠佳,化疗(激素、依托泊苷、环孢素)仅可实现暂时缓解^[14,21]。虽然 allo-HSCT 理论上可以治愈 HV-LPD,但移植时机存在争议,移植相关风险不可预测,给实施带来困难。

1.3 sMBA

sMBA 是皮肤对蚊子叮咬或接种疫苗的严重过敏反应,可表现为 HV-LPD 样皮疹,并伴有全身症状,外周血 EBV 高载量, NK 细胞数量增多,多数患者有 IgE 升高。组织学特征是真皮层内淋巴细胞浸润,浸润的细胞大小不等,呈多形性,可见血管中心及血管破坏性浸润,背景中见组织细胞及较多嗜酸粒细胞,类似 HV-LPD,但浸润的淋巴细胞为 NK 细胞表型^[23]。大多数报告的病例来自日本^[9,24],该病预后差,可发展成 HLH,甚至 NK/T 细胞淋巴瘤危及生命^[15,25]。有报道^[25]认为 CD4⁺T 细胞的减少可能导致临床进展,与不良预后相关,可能提示 CD4⁺T 细胞可抑制病毒和阻止 HLH 发生。

2 儿童 STLC

STLC 主要发生在儿童和青少年,急性起病,可表现为发热、肝脾肿大、全血细胞减少、凝血功能障碍、肝功能衰竭、多发淋巴结病变,临床进展快,病死率高,患儿常在数天或数周死亡,多合并 HLH^[26]。STLC 外周血和受累组织中 EBV 阳性 T 细胞为单克隆性增殖。组织病理表现为淋巴细胞浸润,伴有组织细胞增生和噬血细胞性淋巴组织细胞增生症现象,肿瘤细胞与正常淋巴细胞难以区别,少见异形性或无异型性^[27]。病变组织中的 EBV 感染淋巴细胞主要为 CD8⁺T 细胞,少数为 CD4⁺T 细胞,可表达 CD2、CD3、TIA-1 和颗粒酶 B,不表达 CD56^[28]。EBER 普遍阳性,其百分比与疾病严重程度无相关性^[29]。既往将该病报道为儿童 EBV 阳性 T 细胞淋巴组织增殖性疾病、散发致死性传染细胞单核细胞增多症、暴发性或致死性 EBV-HLH 和严重 CAEBV^[30],在 2016 年最新的 WHO 淋巴瘤分类中统一命名为“儿童系统性 EBV 阳性 T 细胞淋巴瘤”,强调了该疾病的暴发性进展和致死性结局^[1]。STLC 需结合临床病史、组织病理特点、EBV 感染细胞分子生物学检测与其他类型 EBV+T/NK-LPDs 鉴别,但临床上与噬血细胞性淋巴组织细胞增生症难以完全区分,前者在病理上 EBV 浸润的淋巴细胞无/少见异形性,后者 EBV 阳性 T 细胞亦可呈单克隆性增殖^[31]。

2008 年 Oshima K 等^[32]提出 EBV+T/NK-LPDs 病理分级系统:(1) A1 类,多形性 LPD,EBV 感染细胞无克隆性;(2) A2 类,多形性 LPD,伴克隆性;(3) A3 类,单形性 LPD,伴克隆性;(4) B 类,单形性 LPD,伴克隆性和暴发性临床表现,其中 B 类等同于 STLC。EBV 感染细胞的克隆性可通过检测 T 细胞受体重排 (TCR) 以及使用 Southern blot 杂交技术联合针对 EBV 末端重复序列的探针^[32]。因临床发现部分多形性 LPD 临床进展快、迅速死亡,与 STLC 有重叠,故 2016 年 WHO 淋巴瘤分类修订版强调对 EBV+T/NK-LPDs 病理特征的灵活把握,建议 STLC 诊断标准不局限于形态学模式,主要根据 EBV 感染细胞的单克隆性和疾病进展的暴发性,更能够反映生存率的差异^[26]。在部分儿童 EBV+T/NK-LPDs 谱系中常发生染色体核型异常,文献报道核型异常患儿均走向死亡结局,故核型异常可能增加患儿死亡风险^[3,33]。

采用 HLH-94/HLH-04、CHOP 方案治疗的 STLC 患儿均预后不良^[29]。化疗仅可能短期内提供暂时缓解部分症状,但不能阻止病情持续进展,若有机会,可行异基因造血干细胞移植,但发生移植相关并发症甚至死亡风险高。

3 小结

本文综述了儿童 EBV+T/NK-LPDs 的临床病理和分子特征。此类疾病在临床病理表现存在差异性,具有不同程度的侵袭性,通过结合众多研究数据,目前化疗方案尚不能有效控制疾病及阻断进展,目前的挑战是如何确定疾病进展的风险,并有效地治疗处于疾病活动期的患者。需要在免疫学、遗传学、病毒学和临床试验方面进行更多的研究。

参考文献:

[1] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016

revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-2390.

[2] KIMURA H, MORISHIMA T, KANEGANE H, et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection [J]. *J Infect Dis*, 2003, 187(4): 527-533.

[3] PAIK J H, CHOE J Y, KIM H J, et al. Clinicopathological categorization of Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative disease: an analysis of 42 cases with an emphasis on prognostic implications [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(1): 53-63.

[4] SANGUEZA M, PLAZA J A. Hydroa vacciniforme-like cutaneous T-cell lymphoma: clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 69(1): 112-119.

[5] BOLLARD C M, COHEN J I. How I treat T-cell chronic active Epstein-Barr virus disease [J]. *Blood*, 2018, 131(26): 2899-2905.

[6] KAWA K, SAWADA A, SATO M, et al. Excellent outcome of allogeneic hematopoietic SCT with reduced-intensity conditioning for the treatment of chronic active EBV infection [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46: 77-83.

[7] SAWADA A, INOUE M, KAWA K. How we treat chronic active Epstein-Barr virus infection [J]. *Int J Hematol*, 2017, 105(4): 406-418.

[8] 谢正德, 张蕊, 俞蕙. 儿童主要非肿瘤性 EB 病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(8): 563-568.

[9] KAWAMOTO K, MIYOSHI H, SUZUKI T, et al. A distinct subtype of Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative disorder: adult patients with chronic active Epstein-Barr virus infection-like features [J]. *Haematologica*, 2018, 103(6): 1018-1028.

[10] SAWADA A, INOUE M. Hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of Epstein-Barr virus-associated T- or NK-cell lymphoproliferative diseases and associated disorders [J]. *Front Pediatr*, 2018, 6(334): 1-9.

[11] YONESE I, SAKASHITA C, IMADOME KI, et al. Nationwide survey of systemic chronic active EBV infection in Japan in accordance with the new WHO classification [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(13): 2918-2926.

[12] SAVOLDO B, HULS M H, LIU Z, et al. Autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for the treatment of persistent active EBV infection [J]. *Blood*, 2002, 100(12): 4059-4066.

[13] ONOZAWA E, SHIBAYAMA H, TAKADA H, et al. STAT3 is constitutively activated in chronic active Epstein-Barr virus infection and can be a therapeutic target [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(57): 31077-31089.

[14] LIU Y, MA C, WANG G, et al. Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder: clinicopathologic study of 41 cases [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 81(2): 534-540.

[15] IWATSUKI K, MIYAKE T, HIRAI Y, et al. Hydroa vacciniforme: a distinctive form of Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoproliferative disorders [J]. *Eur J Dermatol*, 2019, 29(1): 21-28.

[16] SABATTINI E, BACCI F, SAGRAMOSO C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview [J]. *Pathologica*, 2010, 102(3): 83-87.

[17] QUINTANILLA-MARTINEZ L, RIDAURA C, NAGL F, et al. Hydroa vacciniforme-like lymphoma: a chronic EBV +

- lymphoproliferative disorder with risk to develop a systemic lymphoma [J]. *Blood*, 2013, 122(18): 3101-3110.
- [18] COHEN J I, MANOLI I, DOWDELL K, et al. Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder: an EBV disease with a low risk of systemic illness in whites [J]. *Blood*, 2019, 133(26): 2753-2764.
- [19] PLAZA J A, SANGUEZA M. Hydroa vacciniforme-like lymphoma with primarily periorbital swelling: 7 cases of an atypical clinical manifestation of this rare cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Am J Dermatopathol*, 2015, 37(1): 20-25.
- [20] MAGAÑA M, MASSONE C, MAGAÑA P, et al. Clinicopathologic features of hydroa vacciniforme-like lymphoma: a series of 9 patients [J]. *Am J Dermatopathol*, 2016, 38(1): 20-25.
- [21] REN F, ZHU J, PERRY D M, et al. Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder: a retrospective cohort study of seven pediatric cases [J]. *Int J Dermatol*, 2020, 59(8): e290-e292.
- [22] RUAN Y P, SHEN X Y, SHI R F, et al. Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder treated with intravenous immunoglobulin: long-term remission without haematopoietic stem cell transplantation or chemotherapy [J]. *Advances in dermatology and venereology*, 2020, 100(13): adv00192.
- [23] SAID J, SMART C. Severe mosquito bite allergy: an unusual EBV+NK cell lymphoproliferative disorder [J]. *Blood*, 2019, 133(9): 999.
- [24] LEE S, PARK C J, CHO Y U, et al. The first Korean case of Epstein-Barr virus-positive natural killer/T-cell lymphoma that progressed from severe mosquito bite allergy, with coexistence of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Ann Lab Med*, 2020, 40(1): 80-83.
- [25] LEE W I, LIN J J, HSIEH M Y, et al. Immunologic difference between hypersensitivity to mosquito bite and hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with Epstein-Barr virus infection [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): 1-9.
- [26] CHEN Z H, WANG M, GUAN P J, et al. Comparison of systemic EBV-positive T-Cell and NK-cell lymphoproliferative diseases of childhood based on classification evolution: new classification, old problems [J]. *Am J Surg Pathol*, 2020, 44(8): 1061-1072.
- [27] MONTES-MOJARRO I A, KIM W Y, FEND F, et al. Epstein-Barr virus positive T and NK-cell lymphoproliferations: morphological features and differential diagnosis [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2020, 37(1): 32-46.
- [28] COHEN J I, IWATSUKI K, KO Y H, et al. Epstein-Barr virus NK and T cell lymphoproliferative disease: report of a 2018 international meeting [J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(4): 808-819.
- [29] COFFEY A M, LEWIS A, MARCOGLIESE A N, et al. A clinicopathologic study of the spectrum of systemic forms of EBV-associated T-cell lymphoproliferative disorders of childhood: a single tertiary care pediatric institution experience in North America [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(8): 1-12.
- [30] QUINTANILLA-MARTINEZ L, KUMAR S, FEND F, et al. Fulminant EBV(+) T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: a distinct clinicopathologic syndrome [J]. *Blood*, 2000, 96(2): 443-451.
- [31] PARK S, KO Y H. Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorders [J]. *J Dermatol*, 2014, 41(1): 29-39.
- [32] OHSHIMA K, KIMURA H, YOSHINO T, et al. Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorder (LPD) in children and young adults: overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD [J]. *Pathol Int*, 2008, 58(4): 209-217.
- [33] KIMURA H, ITO Y, KAWABE S, et al. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases [J]. *Blood*, 2012, 119(3): 673-686.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2021-01-07 修回日期:2021-02-16)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.07.015

• 综述 •

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎脑脊液生物标志物研究进展

丁晓 综述, 蒋莉 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R748

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)07-0054-05

Progress of Cerebrospinal Fluid Biochemical Markers of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis

Ding Xiao, Jiang Li (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China*)